

トリウム併用投与時の安全性、有効性及び本薬の薬物動態を検討する目的で、非盲検臨床試験が米国 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 5g (100mL で溶解) を 20 分以上かけて静脈内投与後、チオ硫酸ナトリウム 12.5g (25%溶液を 50mL) を 20 分以上かけて静脈内投与することとされたが (第 1 群)、下記の有害事象 (注射部位の局所灼熱感、筋痙縮、筋攣縮、並びに悪心、嘔吐、下肢の熱感及び刺痛感、もうろう感、鼻閉) のため、チオ硫酸ナトリウムの投与を除外し、本薬 5g (200mL で溶解) を 30 分以上かけて静脈内投与することとされた (第 2 群)。なお、プラセボ対照群 (第 3 群) として、第 1 群及び第 2 群の 1 部症例では、最低 2 週間の休薬後、生理食塩水が静脈内投与することとされた。なお、第 1 群の 2 例では本薬 5g が完全に投与されず、投与にも 40 分以上かかった。

有効性について、評価項目である解毒剤投与終了 1 時間後の血中シアン濃度減少率は、第 1 群で 87%、第 2 群で 59%、第 3 群では 14%であった (表 7)。

<表 7 血中シアン濃度の変化>

群	例数	血中シアン濃度の平均値 µg/mL (µmol/L)			投与前に対する血中 シアンの減少率 (%)	
		投与前	投与直後	1 時間後	投与直後	1 時間後
第 1 群	4	0.047 (1.81)	0.022 (0.85)	0.006 (0.23)	53	87
第 2 群	11	0.027 (1.04)	0.012 (0.46)	0.011 (0.42)	56	59
第 3 群	5	0.022 (0.85)	0.020 (0.77)	0.019 (0.73)	9	14

第 1 群：ヒドロキシコバラミン 5g とチオ硫酸ナトリウム 12.5g の併用投与群

第 2 群：ヒドロキシコバラミン 5g 単独投与群

第 3 群：プラセボ (生理食塩液) 投与群

安全性について、有害事象は、第 1 群全例でチオ硫酸ナトリウム注射部位の局所灼熱感、筋痙縮、筋攣縮が認められ、悪心及び嘔吐が認められた。また、下肢の熱感及び刺痛感、もうろう感、鼻閉も認められた。チオ硫酸ナトリウムの投与を中止した第 2 群では上記のような有害事象は認められなかった。本薬を投与した第 1 群及び第 2 群において、尿、粘膜及び皮膚が一時的に赤色化した。

第 1 群で収縮期血圧が平均 23%、拡張期血圧が平均 36%上昇し、心拍数が平均 24%減少した。第 2 群では、収縮期血圧が平均 13.6%、拡張期血圧が 25.9%上昇し、心拍数が 13.6%減少した。

薬物動態について、第 1 群及び第 2 群の薬物動態パラメータを表 8 に示した。

<表 8 第 1 群及び第 2 群の本薬の薬物動態パラメータ (平均値) >

	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$T_{1/2\beta}$ (h)	Vd_{α} (L)	Vd_{β} (L)	C_{max} (µg/mL)
第 1 群 (4 例)	0.52*	2.83	3.47*	16.1 (0.24L/kg)	753 (560µmol/L)
第 2 群 (5 例)	—	1.27	—	6.53 (0.38L/kg)	867 (645µmol/L)

* 2 例から算出

- ③ Fernand Widal 病院における臨床研究 (試験番号 IV.B.1 : 参ト-7 及び 8 <1987 年 6 月~1994 年 2 月>) (Ann Emerg Med 49: 794-801, 2007)

申請時資料の原資料の確認が Merck Sante 社によって 2006 年に実施されたが、申請時資料と調査成績に相違があった。以下に Merck Sante 社によって確認された調査成績を記載した。

顔面、口腔、鼻腔、痰における煤及び神経障害からシアン中毒が疑われる成人の火災被災者 69 例を対象として、本薬投与による結果を評価する目的で、非盲検非対照試験がフランス 1 施設で実施された。

用法・用量は本薬 5g を 100mL の注射用水で溶解し、15～30 分かけて静脈内投与することとされた。なお、被災者の状態（衰弱、心停止）によっては最大投与量 15g まで追加投与することとされた。

本薬が静脈内投与された全症例の生存率、神経学的評価、血行動態学的評価を表 9 に示した。また、本薬投与開始前の血中シアン濃度 39 μ mol/L 以上をシアン中毒患者とした場合の評価、本薬投与開始前に心停止状態の有無による評価も表 9 に示した。

<表 9 試験成績概要>

	全症例	シアン中毒状況*		心停止状況		
		シアン中毒症例 ($\geq 39\mu\text{mol/L}$)	非シアン中毒症例 ($< 39\mu\text{mol/L}$)	心停止症例	非心停止症例	
症例数	69	42	21	15	54	
生存	50 (72%)	28 (67%)	18 (86%)	2 (13%)	48 (89%)	
死亡	19 (28%)	14 (33%)	3 (14%)	13 (87%)	6 (11%)	
死因	除脳**	13	9	2	13	
	敗血症	5	4	1	0	
	肺炎	1	1	0	1	
神経学的徴候						
神経学的症状の異常	66 (96%)	41 (98%)	19 (90%)	15 (100%)	51 (94%)	
転帰	回復	38 (58%)	21 (51%)	13 (68%)	2 (13%)	36 (71%)
	神経精神的後遺症	9 (14%)	6 (15%)	3 (16%)	0 (0%)	9 (18%)
血行動態学的徴候						
心拍数 bpm (中央値 (25%点, 75%点))						
投与開始前	98 (81, 109)	95 (79, 104)	100 (90, 115)	0 (0, 80)	100 (90, 110)	
投与終了時	91 (80, 105)	94 (84, 106)	89 (79, 97)	100 (81, 110)	91 (80, 100)	
病院搬送時	98 (80, 110)	100 (80, 100)	98 (81, 102)	104 (80, 115)	97 (80, 108)	
収縮期血圧 mm Hg (中央値 (25%点, 75%点))						
投与開始前	123 (100, 140)	120 (90, 140)	130 (120, 145)	0 (0, 120)	130 (112, 145)	
投与終了時	140 (120, 150)	140 (120, 150)	130 (110, 150)	130 (70, 150)	140 (120, 150)	
病院搬送時	125 (109, 150)	125 (100, 150)	132 (115, 145)	120 (60, 150)	125 (110, 150)	
拡張期血圧 mm Hg (中央値 (25%点, 75%点))						
投与開始前	70 (60, 80)	70 (60, 80)	80 (65, 85)	0 (0, 70)	80 (70, 90)	
投与終了時	80 (70, 87)	80 (70, 80)	79 (60, 85)	70 (60, 80)	80 (70, 90)	
病院搬送時	80 (60, 100)	80 (65, 90)	90 (59, 102)	70 (47, 90)	80 (60, 100)	

* 6 例のシアン濃度のデータ無し

** 除脳: decerebration (申請者は、大脳機能の消失と説明している)

安全性について、本薬と因果関係の否定できない有害事象は 27.5% (19/69 例) に認められ、そのうち主な事象は、着色尿 8.7% (6/69 例)、皮膚の赤色化 5.8% (4/69 例)、高血圧 4.3% (3/69 例)、浮腫及び血圧上昇がそれぞれ 2.9% (2/69 例) であった。なお、アレルギー反応は認められていない。

- ④ Fernand Widal 病院における使用経験 (試験番号 IV.B.3.1 : 参ト-3 及び 4<1988 年～1994 年> (Am J Emerg Med 25, 551-558, 2007))

申請時資料の原資料の確認が Merck Sante 社によって 2006 年に実施され、調査成績の一部が修正された。以下に Merck Sante 社が 2006 年に確認した調査成績を記載した。

Fernand Widal 病院に入院した火災被験者を除くシアン又はシアン化合物による中毒患者 9 例のレトロスペクティブな調査研究が報告された。

本薬 5～15g の静脈内投与により 9 例中 6 例が回復した。この 6 例のうち 3 例の血中シアン濃度は致死濃度である 100 μ mol/L を超えていた。9 例の概要を表 10 に示す。

<表 10 本薬投与時のシアン化合物中毒患者の概要>

症例番号	シアン化合物	血中シアン濃度 (μ mol/L)	心停止状況	本薬投与量 (g)	他の解毒剤	転帰
1	アセトニトリル	170	無	5 (被災現場) +5 (ICU)	チオ硫酸塩	生存 (後遺症なし)
2	KCN	260	有	5 (ICU) +5 (ICU)	—	敗血症ショック 死亡 (11 日目)
3	シアン化金 及び KCN	44	無	5 (ICU)	—	生存 (後遺症なし)
4	シアン化水銀	217	無	5 (ICU)	水銀キレート剤	生存 (後遺症なし)
5	KCN	158	無	5 (ICU)	—	生存 (後遺症なし)
6	KCN	238	有	5 (ICU) +5 (ICU)	—	死亡 (除脳**) (入院 48 時間後)
7	KCN	—	無	4* (被災現場) +5 (ICU)	チオ硫酸塩	生存 (後遺症なし)
8	KCN	196	有	10 (被災現場) +5 (ICU) *	チオ硫酸塩及び ジコバルト EDTA	死亡 (除脳**) (48 時間後)
9	臭化シアン	12.7	無	5 (ICU)	—	生存 (後遺症なし)

* チオ硫酸塩を併用

** 除脳: decerebration (申請者は、大脳機能の消失と説明している)

ICU: 集中治療室で投与

安全性について、皮膚及び尿の赤色化以外に有害事象は認められなかった。

なお、上記調査結果に加え、2003 年までの調査対象症例 6 例が追加された調査結果が公表論文として報告されている (Am J Emerg Med 25: 551-558, 2007) (ただし、症例番号 3 の 1 症例が除外され、計 14 症例)。試験成績概要を表 11 に示す。

<表 11 本薬投与時のシアン化合物中毒患者の概要>

症例番号	シアン化合物	血中シアン濃度 (μ mol/L)	本薬投与量 (g)	シアン化合物曝露からの経過時間 (h)	他の解毒剤	転帰
1	KCN	125	5	—	—	生存
2	KCN	154	10	0.25	チオ硫酸塩	生存
3	シアン化合物の疑い	103	10	12	—	生存 (脳障害)
4	KCN	150	20	0.5	—	死亡 (昏睡、血行動態不全) (5 日目)
5	KCN	125	10	3	—	生存
6	KCN	158	5	5.5	—	生存
7	KCN	238	10	2.17	チオ硫酸塩	死亡 (除脳**) (4 日目)
8	KCN	196	15	—	チオ硫酸塩及び ジコバルト EDTA	死亡 (敗血症、昏睡) (12 日目)
9	KCN	260	10	4*	—	死亡 (除脳**) (12 日目)
10	臭化シアン	13	5	1.58	—	生存
11	シアン化水銀	217	5	2*	水銀キレート剤	生存
12	KCN	—	9	1.5	チオ硫酸塩	生存

13	アセトニトリル	170	10	4	チオ硫酸塩	生存
14	KCN	—	5	1	—	生存

* 概算

** 除脳：decerebration（申請者は、大脳機能の消失と説明している）

症例番号 6～13 が 1988 年～1994 年に得られた症例の成績である。

安全性について、本薬と因果関係の否定されない有害事象は 57.1% (8/14 例) に認められ、着色尿 (5 例)、皮膚の赤色化 (3 例)、心拍数上昇 (1 例) 及び血圧上昇 (1 例) が認められた。

<機構における審査の概要>

シアンによる急性毒性は、シアンガスの吸引、シアン化合物の経口摂取又は経皮吸収、ニトロプルシドナトリウムの静脈内投与等により発生する。吸入の場合、18～36ppm の数時間の曝露により頭痛等の症状が発現し、100ppm、1 時間の曝露により死亡する可能性が生じ、300ppm の曝露では数分で死亡するとされている (参イ-13 災害医学: 91-104, 南山堂)。また、血中シアン濃度とシアン中毒の臨床所見については以下の表 12 のように報告されている (参イ-14 Clinical and Experimental Toxicology of Cyanides: 312-333, WRIGHT)。

<表 12 血中シアン濃度と発現症状>

血中シアン濃度		症状
µg/mL	µmol/L	
0.2～0.5	8～20	なし
0.5～1.0	20～38	潮紅、頻拍
1.0～2.5	38～95	感覚鈍化
2.5～3.0	95～114	昏睡
3.0	114	死亡

シアンによる急性中毒の症状は、曝露量、摂取経路及び曝露時間によって異なるが、潮紅、頭痛、頻呼吸、めまい、昏睡、痙攣を引き起こし、最終的に死亡する。静脈血の鮮紅色、代謝性アシドーシス及び呼気のアーモンド臭のような典型的徴候は示さないこともあり、一酸化炭素中毒等、他の中毒との鑑別は困難である。シアン中毒の鑑別方法としては、胃内容物の定性的な測定法である Lee-Jones 法が知られており、また、血中シアン濃度を測定することによりシアン中毒レベルが明らかになるが、判定に数時間を要する。細胞呼吸が阻害されるため混合静脈血酸素飽和度は高値を示し、また乳酸の蓄積により乳酸アシドーシスを呈することから、血中乳酸濃度とシアン濃度が良い相関を示すとの報告もある (参ト-9 New Engl J Med 325: 1761-1766, 1991)。

治療に際しては、100%酸素の吸入を含む呼吸管理と、痙攣、不整脈、血圧変動、代謝性アシドーシス等に対する対症療法がなされ、解毒薬が投与される。シアン中毒は急速に増悪するため、治療の開始には迅速さが要求されるが、上述のようにシアン中毒の確定診断及び血中シアン濃度の測定には時間を要することから、血中シアン濃度の測定は確定診断には有用であるものの、治療は中毒濃度が明らかになる前に開始しなければならないとされている (参イ-5 Ellenhorn's Medical Toxicology (2nd edition): 1476-1482, Williams & Wilkins)。

機構は以下の点を中心に審査を行った。

1) シアン中毒に対する海外規制当局におけるガイダンスと、本剤並びに亜硝酸アミル及びチオ硫酸療法との臨床的位置づけについて

① 海外規制当局におけるガイダンス

本薬は、欧州医薬品庁（以下、EMA）においてテロリズム対策用の医薬品として推奨されている（参イ-29 EMA/CPMP/1255/03: EMA/CPMP Guidance Document on the Use of Medicinal Products for Treatment of Patients Exposed to Terrorist Attacks with Chemical Agents, 2003）。当該 EMA ガイダンスは、生物兵器及び化学兵器によるテロリズム等による被災者に対する治療及び予防に推奨される医薬品等を掲載しており、被災時の一般的な処置方法及びシアンを含むテロリズム時に用いられる可能性のある化学物質の概略（毒性、臨床症状及び薬物療法等）を記載したものである。

当該 EMA ガイダンスのシアン中毒の項では、シアン中毒が主として揮発したシアン化物の吸入によって発症し、意識障害、痙攣、心血管系障害、呼吸困難等の症状を発現し、ほとんどが致死的であるとされ、シアン中毒が疑われる際の有用な解毒剤として、以下の薬剤が列記されている。

- ・ エデト酸ジコバルト
- ・ ヒドロキソコバラミン
- ・ チオ硫酸ナトリウム
- ・ 亜硝酸アミル
- ・ 亜硝酸ナトリウム
- ・ 4-ジメチルアミノフェノール塩酸塩

これらの解毒剤の有効性に関しては、信頼できる臨床試験成績は得られていないため議論の余地が残されているとされているが、そのなかで本薬については、実験的に解毒剤として十分にその有用性が示されていること、火災時などで一酸化炭素の様な酸素運搬能を低下させる物質による中毒を併発している場合において有利な点があること（機構注：一酸化炭素中毒ではカルボキシヘモグロビンによる酸素運搬能の低下を来しており、亜硝酸アミル等を使用するとメトヘモグロビン血症により更に酸素運搬能低下を増悪させる恐れがある（下記「② 本邦における本剤の位置づけ及び本剤単独療法と他剤併用療法との比較について」の項参照））から、シアン中毒が疑われる場合の第一選択薬とされている。他剤については、エデト酸ジコバルトは心血管系に対する重篤な副作用の関係から重篤なシアン中毒であることが確定診断された後に使用するべきとされており、またチオ硫酸ナトリウムは他の解毒剤と併用して使用する薬剤である。また、メトヘモグロビン血症を引き起こすことにより解毒作用を現す亜硝酸アミル、亜硝酸ナトリウム及び4-ジメチルアミノフェノール塩酸塩については、エデト酸ジコバルト又は本薬が入手できないときに使用する代替薬と位置づけられている。

なお、当該 EMA ガイドラインにおける本薬の推奨用法・用量は、成人には本薬の2.5%溶液を200mL（5g相当）又は70mg/kgを25～30分かけて静脈内投与、小児に対しても同様な用量が設定されており、必要に応じて追加投与するとされている。

また、副作用としては、過敏症（非常にまれ）、尿の赤色化が記載されている。

② 本邦における本剤の位置づけ及び本剤単独療法と他剤併用療法との比較について

機構は、本邦では亜硝酸アミル及びチオ硫酸ナトリウムがシアン中毒に対して適用を有することから、本剤の臨床的位置づけ、並びに本剤単独療法と他剤併用療法との比較について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

亜硝酸アミルは血中ヘモグロビンの Fe^{2+} を Fe^{3+} に酸化させてメトヘモグロビンを生成させる。メトヘモグロビンはチトクローム酸化酵素と競合してシアンと結合し、シアンメトヘモグロビンを生成して、ミトコンドリアの機能を回復させる。しかし、火災被災者の場合、ヘモグロビンが一部カルボキシヘモグロビンに変換されていることから、亜硝酸アミル投与によるメトヘモグロビンの生成は酸素運搬に有効なヘモグロビン量の低下をきたす可能性があること、また、亜硝酸アミルの血管拡張作用による低血圧にも留意しなければならない。

チオ硫酸ナトリウムはミトコンドリア内のロダナーゼによりシアンと反応し、チオシアネートを生成することでシアンを尿中排泄させるが、チオ硫酸ナトリウムはミトコンドリアに到達しにくく、作用時間が遅いため緊急時の使用には限界がある。

亜硝酸アミル及びチオ硫酸ナトリウムとの使い分けについては、本剤の臨床使用例が少ないものの、亜硝酸アミル及びチオ硫酸ナトリウムの上記のような特徴から、血中シアンと直接反応し作用時間が早く安全性も高いと考えられる本剤が緊急を要するシアン中毒の際の第一選択となり得ると考える。

また、亜硝酸アミル及びチオ硫酸ナトリウムとの併用については以下のように考える。チオ硫酸ナトリウムとの併用についてはシアン中毒に対し有効かつ安全との報告もあるが（J Toxicol Clin Exp 9: 3-9, 1989）、同時に投与するとチオ硫酸-コバラミン化合物の形成により、解毒作用が抑制される。しかし、動物実験では両薬剤投与に1分間の間隔を置くことで十分な効果を得られたという報告もある（参ホ-9 Arch Toxicol 33: 103-113, 1975）。一方、亜硝酸アミルと併用された報告はないものの、亜硝酸アミルは他の解毒剤の準備中に吸入させるものであり、通常本剤と同時に併用されることはないと考えている。また、併用する場合においては、本薬はチトクローム酸化酵素に結合したシアンに対しても直接反応するため、亜硝酸アミルの解毒作用を増強させる可能性は低いと考える。以上、チオ硫酸ナトリウム及び亜硝酸アミルとの併用については、添付文書（案）の相互作用の項において注意喚起する。

機構は、上記①及び②について、以下のように考える。シアン中毒に対する本剤の有効性について、十分な臨床試験成績はないものの、海外規制当局において一定の評価を受けていることは確認した。また、本剤とシアン中毒に対する効能・効果を有する薬剤を比較した試験成績は存在していないため、有効性及び安全性を直接比較することは困難であると考えるが、EMA ガイダンスの記載内容、及びシアン中毒に対する効能・効果を有する薬剤と本薬の作用機序を踏まえると、本剤は緊急を要するシアン中毒患者に対して、本邦でシアン中毒に対する効能・効果を有する他の薬剤と比較して、作用の

発現が早く、メトヘモグロビン血症の発現を懸念せず使用可能な薬剤であると考え。

また、他剤との併用については、チオ硫酸ナトリウムと本剤を併用した、喫煙者を対象とした試験（参ト-2）において、チオ硫酸ナトリウムの併用により1時間後の血中シアン濃度が本薬単独よりも低下しているものの、チオ硫酸ナトリウム併用群では有害事象の発現が認められており、また、本薬にチオ硫酸ナトリウムを併用することによる生存率の向上又は安全性を比較した試験成績はない。しかし、フランスでは本剤の承認より以前から本薬とチオ硫酸ナトリウムを組み合わせたキット製剤（Trousse Anticyanure）が以前市販されており、重篤なシアン中毒の患者に対し本薬とチオ硫酸ナトリウムを併用した10症例の総括が報告されている（J Emerg Med 5, 115-121, 1987）。

一方、火災被災者を対象とした Fernand Widal 病院における臨床研究（参ト-7及び8 Ann Emerg Med 49: 794-801, 2007）では本薬単独投与で治療が行われており、また、火災以外のシアン中毒について Fernand Widal 病院における使用経験（Am J Emerg Med 25: 551-558, 2007）においても、14例中10例が生存しており、その中でシアン中毒に対する解毒剤として本薬の単独投与が行われた9例中7例が生存している（ただし、1例は脳障害あり）。なお、本薬単独投与により生存したシアン中毒患者の血中シアン濃度の中央値は125 μ mol/Lと致死濃度を超えており、本薬単独投与での有効性が示されているが、当該報告においても、併用例について個々の解毒剤の効果を評価することは困難とされている。したがって、本薬とチオ硫酸ナトリウムとの併用療法に関する報告はあるものの、シアン中毒において本剤にチオ硫酸ナトリウム等の薬剤を併用することの有用性を示す成績はなく、併用効果は不明であると考え。なお、化学的性質から、チオ硫酸ナトリウムとの混合は避けるべきであることは明らかであり、チオ硫酸ナトリウムと本薬を併用した臨床試験（参ト-2 Clin Toxicol 31: 277-294, 1993）では有害事象発現により、併用が中止されていること、また亜硝酸アミル使用時にはメトヘモグロビン血症に注意が必要であることから、本剤をチオ硫酸ナトリウム又は亜硝酸アミルと併用する際の注意喚起は必要と考える。

2) シアン中毒における本剤の投与量について

申請時の用法・用量は以下のように設定されていた。

【用法・用量】

通常、成人にはヒドロキシコバラミンとして1回2バイアル（1バイアル2.5g）（約70mg/kg）を日本薬局方生理食塩液に溶解し、1バイアル毎に15分間、計30分間かけて点滴静注する。

通常、小児にはヒドロキシコバラミンとして1回約70mg/kgを日本薬局方生理食塩液に溶解し、1バイアル毎に15分間かけて点滴静注する。

<追加投与>

必要に応じて1~2回再投与できる。成人の場合、通常5~10g（2~4バイアル）を点滴静注する。再投与する際には、約30分間~2時間かけてゆっくりと点滴静注する。

機構は、申請用法・用量について、以下のように審査を行った。

① 初回投与量について

機構は、初回投与量を 5g とした根拠について、シアン摂取量と本薬の用量の関係を踏まえて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。シアンと本薬の結合は、等モルの関係、すなわち本薬 1mmol (1,346mg) に対しシアンイオン 1mmol (26mg) が結合する。実際の事故ではシアンの曝露量は不明であるが、初回投与量 5g は、成人におけるシアンの致死量 (KCN 経口摂取 150mg~200mg 又は HCN 吸入 50~100mg) を解毒する必要量として算出したものである。また、本剤の既承認国であるフランスでは、Fernand Widal 病院における火災被災者へ本薬 5g の単独投与がシアン中毒に有効であるとの報告(参ト-7 及び 8 Ann Emerg Med 49: 794-801, 2007) 及び公表文献が臨床成績として申請され、「初回投与量 5g、臨床状態の重症度によって 1~2 回の再投与ができ、通常投与量は 5~10g」として承認された(現在は、毒性試験及び臨床経験において 1 回 5g、2 回以上の再投与を支持する結果が得られていないことから 2 回の再投与(総投与量 15g)については削除されている。)

② 投与速度について

機構は、本剤の投与速度を「1 バイアル毎に 15 分間かけて」とした根拠について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。一般に、点滴静脈内投与の投与速度は通常 1 分間に 4mL、即ち 100mL では 25 分間かかる。Fernand Widal 病院における火災被災者を対象とした臨床研究(参ト-7 及び 8 Ann Emerg Med 49: 794, 2007) では本薬 5g を 15~30 分間かけて投与すると規定されており、投与時間の中央値は 25 分であった。本剤について、投与速度に関する試験は実施されていないが、投与の緊急性から、米国においては 100mL を 15 分間で投与するという用法になったと推察している。しかし、新たに実施した健康成人対象第 I 相臨床試験(参ト-1 Clin Toxicol 44: 17-28, 2006) では本剤 5g を 15 分間かけて投与し、その結果、点滴速度に関連する留意すべき有害な事象が認められていないことから、【用法・用量】の投与速度に関する記載を「2 バイアルで計 15 分間以上かけて点滴静注」と変更することとしたい。

③ 追加投与の必要性について

機構は、追加投与として、「必要に応じて 1~2 回追加投与できる」とされているが、本剤の使用が緊急を要しシアン濃度を計測するには時間がかかること、血中シアン濃度により本薬の必要量が異なることから、「追加投与の必要性」をいつの時点でどのように判断するか、また、追加投与時の投与間隔及び投与回数について、申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。最初に本薬 5g を初回投与量とした科学的な根拠、及び追加用量の必要性については、火災被災者 12 例で、本薬投与後の全血シアン濃度と生成シアノコバラミン濃度の関係を検討した報告に基づいている(参へ-15 Lancet 346: 605-608, 1995)。この報告では、全血シアン濃度が 40 μ mol/L 未満だった 9 例の患者では、全血シアン初期濃度と生成シアノコバラミンの間にほぼ線形の関係が認めら

れており、シアン濃度 40 μ mol/L 以上の患者 3 例においてはそれ以上のシアノコバラミン生成増加は認められなかったが、初期全血シアン濃度が 96 μ mol/L であった 1 例の患者において、本薬 5g の追加投与（合計 10g）により、血漿中シアノコバラミン濃度が約 2 倍に上昇した。この結果、5g の本薬は、初期全血シアン濃度が 40 μ mol/L までは血中に存在するシアンイオンを結合できるが、初期全血シアン濃度が 40 μ mol/L 以上になると、残るシアンイオンを結合するために本薬の追加投与が必要であると結論されている。一方で、血中シアン濃度測定結果が出るまでに時間を要することを考慮すると、追加投与については、被災者の神経・心血管状態が安定しない等の要因に基づいた臨床的な判断が重視されると考えられ、初回投与量 5g を投与中に患者の臨床状態を確認しながら追加投与の必要性を判断することが可能と考える。また、イヌの 4 週間反復投与毒性試験（参ニ-8）における無毒性量が 150mg/kg（ヒトに換算すると 10g）であったことから、安全性の観点から、追加投与は 1 回まで（最大投与量として 10g）と設定する。

以上、①～③を踏まえて、以下のように【用法・用量】を変更することとしたい。

【用法・用量】（変更後）

・初回投与

通常、成人にはヒドロキシコバラミンとして 5g（2 パイアル、約 70mg/kg）をパイアル毎に日本薬局方生理食塩液 100mL で溶解し、2 パイアル（5g）で計 15 分間以上かけて点滴静注する。

また、小児にはヒドロキシコバラミンとして 1 回約 70mg/kg をパイアル毎に日本薬局方生理食塩液 100mL で溶解し、必要量（70mg/kg）を計 15 分間以上かけて点滴静注する。

・追加投与

必要に応じて 1 回再投与できる。再投与する際には、15 分間～2 時間かけてゆっくりと点滴静注する。総投与量は成人には 10 g（約 140mg/kg）、小児には 140 mg/kg までとする。

機構は、追加投与の必要性について、火災被災者における本薬投与後の全血シアン濃度と生成シアノコバラミン濃度の関係を検討した報告（参へ-15 Lancet 346: 605-608, 1995）において、初回血中シアン濃度が 40 μ mol/L 以上の 3 症例のうち 5g を超えて投与された症例は 1 例のみであり、この患者は死亡していること、また、血中シアン濃度 40 μ mol/L 以下の症例 1 例にも本薬 10g 投与が行われているが死亡していること、一方、当該報告における臨床研究のプロトコールでは「現場の医師の判断により投与量を 10g にする」とされていたものの、現場の医師の判断により 10g を投与された例は 12 例中 2 例のみであり、必ずしも初回血中シアン濃度と投与量の間に関連性がみられていないことから、追加投与の必要性について国内外の成書や文献等の調査を行った上で説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬投与後の全血シアン濃度と生成シアノコバラ

ミン濃度の関係を検討した報告（参へ-15 Lancet 346: 605-608, 1995）のような火災被災者では、シアンによる毒性以外の多くの要因を考慮する必要がありシアン中毒の評価が困難であるため、Fernand Widal 病院における火災被災者を除くシアン中毒患者を対象とした調査成績（参ト-3）から、血中シアン濃度、本薬の投与量及びその結果の関係を考察する。ただし、これらの成績でも 100%酸素吸入や胃洗浄などの要因もあるため、純粋に比較することはできない。

Fernand Widal 病院における火災被災者を除くシアン中毒患者 9 例を対象とした調査では（参ト-3）、すべての例でシアン濃度の測定結果を待たずに本薬が点滴静脈内投与されており、本薬 10g（9g 及び 15g も含む）の投与を受けた 5 例中 2 例は生存、3 例は死亡している。生存した 2 例は意識及び高次機能も完全に回復している。死亡した 3 例については、2 例は除脳（decerebration：申請者は、大脳機能の消失と説明している）、1 例は長期昏睡後に敗血症ショックにより死亡し、全例血中シアン濃度は約 200 μ mol/L 以上であった。また、このうち 2 例においては不可逆的な神経障害（昏睡第Ⅲ期及び第Ⅳ期）が起こっており、本薬の投与が遅かったため回復には至らなかったと報告されている。以上のように、個々の症例の臨床状態によって結果は異なるものの、重度の症例には本剤 10g 投与が必要な場合があると考えられる。

また、本薬の投与量が有効性に及ぼす影響について検討されたイヌにおける KCN の急性シアン中毒モデルの非臨床試験において、本薬 75mg/kg は臨床投与で 5g に相当し、150mg/kg は 10g に相当すると考えられるが、本薬 75mg/kg 群よりも 150mg/kg 群で生存率の上昇が認められた（参ホ-11 Clin Toxicol 44: 5-15, 2006）。

一方、本薬 5g と 10g の安全性の比較については、海外の文献等では皮膚及び尿の着色以外に特に副作用は報告されていないが、第Ⅰ相臨床試験では（参ト-1 Clin Toxicol 44: 17-28, 2006）、本剤 7.5g 及び 10g 群には 2.5g 及び 5g 群に比べて、着色尿の延長、紅斑（皮膚の赤色化）、並びに頭痛及び血圧上昇の発現頻度の増加が認められていることから、5g 投与時よりも 10g 投与時にこれらの有害事象が発現する可能性は高いと考えられる。

以上より、多くの要因が対象患者の転帰に影響することから、本剤の 10g 投与の有効性を単純に考察することはできない。本剤の点滴静脈内投与が行われている間、十分なモニタリング下で臨床症状を注意深く観察しながら追加投与するか否かが判断されるものと考えられる。

機構は、上記①～③について、以下のように考える。

本剤の初期用量 5g については、イヌの急性シアン中毒モデルを用いた非臨床試験（参ホ-11 Clin Toxicol 44: 5-15, 2006）において、ヒトにおける 5g 投与に相当する本薬 75mg/kg 投与時に生存率の向上が認められていること、また、喫煙者を対象とした臨床試験（参ト-2 Clin Toxicol 31: 277-294, 1993）、Fernand Widal 病院における火災被災者を対象とした臨床研究（参ト-7 及び 8 Ann Emerg Med 49: 794-801, 2007）、Fernand Widal 病院における火災被災者を除くシアン中毒患者を対象とした調査（参ト-3 及び 4）及び既承認国での使用経験において、本薬の有効性及び安全性の検討はほとんどが初回投与量 5g として実施され、評価されたものであることから、解毒のための必要十分量であ

るかは明らかにされていないが、現時点では本邦において標準的に用いる初期投与量を 5g とすることが適当と考える。

投与速度については、海外第 I 相臨床試験（参ト-1 Clin Toxicol 44: 17-28, 2006）において 10g までを 20g/時間の速度で投与した経験があるものの、当該試験において 10g 投与群の 1 例で投与開始後 11.9 分（約 4g 投与時点と推定される）にアレルギー反応のため投与が中止された症例が認められたことから、投与速度を早めることでアレルギー反応を惹起する可能性は否定できないと考える。既承認国であるフランスにおいても、当初は 5g/30 分の投与速度で承認を受けており、海外第 I 相臨床試験成績（参ト-1 Clin Toxicol 44: 17-28, 2006）を受けて最近承認用法の変更を企図していることを考慮すると、5g/15 分の投与速度について、臨床における十分な安全性データは蓄積されていないと考える。しかしながら、対象患者の重篤性と緊急性を踏まえると、可能な限り迅速な投与が必要であることも理解できるため、アレルギー反応に対する注意を喚起した上で、海外第 I 相臨床試験（参ト-1 Clin Toxicol 44: 17-28, 2006）で投与経験のある投与速度 5g/15 分と設定することは可能と考えるが、最終的には専門協議を踏まえて判断したい。

また、追加投与については、急性シアン中毒モデルのイヌを用いた非臨床試験（参ホ-11 Clin Toxicol 44: 5-15, 2006）において、本薬の用量増加により生存率が上昇しており、血中シアン濃度がより高レベルの場合でも救命が可能となる可能性は示唆されることから、イヌの 4 週間反復投与毒性試験（参ニ-8）における無毒性量 150mg/kg やシアン中毒の解毒という緊急的な状況の中で使用される点を踏まえて検討することが必要であり、追加投与の要否の判断については専門協議で議論することとする。

3) シアン摂取後の本剤投与が有効な時間について

提出資料中では、本薬投与が遅かったために回復に至らなかったとされている症例も認められていることから、本薬投与のタイミングについて現在までの使用成績等をもとに考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

Fernand Widal 病院における火災被災者を対象とした臨床研究（参ト-7 及び 8 Ann Emerg Med 49: 794-801, 2007）では、全例が被災現場で本薬を投与されており、69 例中 42 例が投与終了時には血圧と心拍が改善し、入院時には安定していた。救出時に心停止状態にあった 15 例は、本薬投与により心機能の改善がみられたものの、13 例は脳障害が激しく死亡に至っている。

火災被災者 81 例に本薬を投与したレトロスペクティブな研究（1998 年～2002 年）（参ト-17 Brulures 4: 226-229, 2004）では、救出時に心停止を起こしていた 29 例中 18 例は心機能が回復したが、うち 14 例は入院中に死亡し、4 例が後遺症なく回復している。

上記 2 つの研究はレトロスペクティブな検証であり、個々の火災の規模、発生から救出までの時間、発生したガスの種類、濃度等は同一ではなく、火災被災者が遭遇した環境は個々に違っており一律に論じることは困難であると考えられるが、心停止を起こしていた火災被災者に被災現場にて本薬を投与して心機能が回復しても、脳障害の大きい火災被災者はその後死亡に至っている。シアンガスを吸引した場合、死亡に至るまでの時

間はシアン濃度によって異なるため、一概にシアンガスの曝気後どれくらいの時間で本薬を投与すれば救命できるということを明言することは困難と考える。

機構は、シアンの摂取から本薬の投与開始までの時間が記載されている報告として、Fernand Widal 病院における火災被災者を除くシアン中毒患者 14 症例を対象とした調査報告 (Am J Emer Med 25, 551-558, 2007) を確認したところ、シアン化合物の摂取又は曝露から本薬による治療までの時間が 0.5~12 時間、中央値が 2.1 時間であり、71% (10/14) が回復している (12 時間後に投与が開始された 1 例は神経の後遺症あり)。また、死亡した 4 例はいずれも本薬投与時には心停止又は心肺停止の状態であった。

以上の報告より、機構は、摂取したシアンの種類や量とも関連するため、シアンへの曝露から本剤投与による治療可能な時間については一律に評価できず、シアン曝露後から本剤投与までの時間を用法として規定することは困難であると判断するが、本薬の投与開始が遅れる程治療が困難になると考えられ、なるべく早期に治療を開始する必要があると考える。

4) 安全性について

① 本剤投与による有害事象について

機構は、本剤の有害事象について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

1996 年に Merck Sante 社がフランスで発売を開始してからの安全性定期報告 (収集期間: 1996 年 6 月 1 日~2006 年 5 月 31 日) において、安全性に係る事由による承認取消、販売中止、販売制限、用量の変更、適応症の追加等、他の安全性に係る行政からの対応を求められることはなく、重要な安全性に関連する試験成績、公表文献、情報は報告されていない。また、電子医学データベース (Medline、Embase、Biosis、Pascal、Derwent、Scisearch) で「hydroxocobalamin」又は「hydroxocobalamine」をキーワードとして文献検索を行った結果、本剤に関連した重篤な副作用に関する文献は検索されなかった (2000 年 6 月 1 日~2006 年 3 月 31 日)。また、JAPICDOC (国内: 1979 年 1 月~2006 年 3 月、海外: 1996 年 1 月~2006 年 3 月) で「hydroxocobalamin」又は「hydroxocobalamine」に対し「副作用」、「相互作用」、「高齢者」、「小児」、「妊婦」、「臨床検査値」の各用語で文献検索を行った結果、本薬に関連した重篤な副作用に関する文献は検索されなかった。本薬は臨床試験等において最大 15g が点滴静注されており、その副作用として、一過性の皮膚、粘膜、強膜、血漿及び尿の着色があるが、尿排泄とともに退色すると報告されている。また本薬は代謝されず、シアンが存在しない場合、未変化体として尿中排泄される。本薬を投与された 1 例でアレルギー反応が発現したことが報告されているが (参ト-18 Eur J Toxicol Environ Hyg 7: 22-29, 1974)、本症例は次亜硫酸ナトリウム、亜硝酸アミル及びジコバラミン EDTA の投与も受けており、これらとの因果関係は不明とされている。しかしレヂソール H 注射液の添付文書にはアナフィラキシー反応及び過敏症がそれぞれ重大な副作用及びその他の副作用に記載されていることから、本剤についても添付文書に記載することとする。また、本薬単独投与群 11 例中 8 例において本薬 5g 静脈投与後に平均で収縮期圧 13.6%、拡張期圧

25.9%の一過性の上昇が認められたが、その後、前値に復している（参ト-2 Clin Toxicol 31: 277-294, 1993）。シアン中毒患者は多くの症例が低血圧に陥っており、適度な血圧上昇はむしろ治療上意義があると考えられる。シアン中毒が極めて重篤な疾患であることを考慮すると本剤の有害事象は特に問題となるものは無いと考える。

申請者が説明した一過性の皮膚等の着色の他、健康成人を対象とした海外第 I 相臨床試験（参ト-1 Clin Toxicol 44: 17-28, 2006）では、軽度ではあるが膿疱性皮疹やリンパ球減少も高用量において高頻度に認められている。機構は、レヂソール H 注射液の添付文書にアナフィラキシーショックが記載されていることから、本剤投与においてもアナフィラキシーを含むアレルギー反応を発症することは否定できないと考える。しかし、シアン中毒は迅速な救命処置が必要とされ、本剤投与のベネフィットはアレルギー反応発現リスクを上回ると考えられ、また、緊急救命時には十分に患者の状態が観察されていると考えられることから、機構は、アレルギー反応の可能性について注意喚起を行うことで対応は可能と考える。

② 火災被災者（一酸化炭素中毒を併発する患者）に使用された場合の安全性について

シアン中毒の際には、可及的早期に本剤が投与されることが望ましいが、特に火災被災者においては、その臨床症状からシアン中毒と一酸化炭素中毒との判別が難しいとされていることから、火災現場においてシアン中毒でない患者に本剤が使用される可能性とその際の安全性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。シアン中毒の症状として、はじめ頭痛、嘔気があり、呼吸困難、動悸、痙攣、意識消失を発症するが、この症状は一酸化炭素中毒と類似しており、異なる点は高濃度シアン吸入では急激に症状が起こるという点である。しかし、火災現場において一酸化炭素中毒か、シアン中毒か、又は併発しているのかを区別することはできない。本薬は一酸化炭素中毒の治療に用いられる 100%又は加圧酸素治療を妨害しないことも知られており、また、Fernand Widal 病院における火災被災者を対象とした臨床研究（参ト-7 及び 8 Ann Emerg Med 49: 794-801, 2007）では初期血中シアン濃度が中毒量に達していない患者（ $<39\mu\text{mol/L}$ ）でも、本薬の副作用は報告されていない。

機構は、本剤を使用する際には、火災現場の状況により、シアン中毒と一酸化炭素中毒の両者を念頭においた処置がなされるものと考えるが、シアン中毒の判定には時間がかかることから実際には臨床症状からの鑑別は困難であり、シアン中毒の治療は緊急を要すること、本薬は一酸化炭素中毒に対する高圧酸素治療を妨害しないとされていること、提出された臨床研究等においてアレルギー反応及び頭痛等の有害事象が本薬の使用で認められるものの、特に問題となる重篤な有害事象は報告されていないことから、シアン中毒が疑われる一酸化炭素中毒患者に本剤を使用することは差し支えないと考える。

5) ニトロプルシドナトリウム注射液の過量投与による中毒時の本剤の使用について

外科的手術時に低血圧維持のために投与されるニトロプルシドナトリウムの過量投与によりシアン中毒が発生することが知られている。ニトロプルシドナトリウム投与によるシアン中毒に対する本薬の使用については、本薬 12.5mg/30 分の併用投与によるシアン中毒の予防効果に関する報告（参ト-13 N Engl J Med 298: 809-811, 1978）が提出されているが、中毒発症後の治療に関する資料は提出されていない。したがって、機構は、ニトロプルシドナトリウムにより発症したシアン中毒に対する本剤の有効性については不明であると考える。ニトロプルシドナトリウムによるシアン中毒に対する本剤の投与の可否及び用法・用量について専門協議の議論を踏まえて判断することとする。

6) 効能・効果について

申請時の効能は「1. シアン及びシアン化合物による中毒、2. 火災による煙の爆気（シアン中毒が疑われる場合）」とされていたが、機構は、火災の際の発症であってもシアンガスの吸引によるシアン中毒であれば、「シアン及びシアン化合物による中毒」に含まれること、用法・用量もシアンの摂取経路に依らず同様であることから、適用を被災の状況により列挙する必要はなく、本剤の効能として類薬と同様に「シアン及びシアン化合物による中毒」とすることが適当と考える。効能・効果については最終的には専門協議を踏まえて判断したい。

7) 小児への投与について

小児に対する適用例として、キャッサバによる中毒例に対し本薬 500mg が投与された 4 症例の報告（参ト-6 Vet Hum Toxicol 34: 65, 1992）、火災被災者として 2 例に対し 70mg/kg が投与された報告（参ト-10 Arch Fr Pediatr 50: 43-45, 1993）が参考資料として提出されている。機構は、申請用法・用量に小児に対する用量が設定されていることから、海外における製造販売後の情報も含め、小児に対する有効性及び安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。シアンイオンと本薬は等モルで結合することから、小児であっても成人同様の投与量が必要であり、成人初回投与量 5g が体重 1kg あたり 70mg に近いことから、小児に対する投与量をフランスにおける小児用量と同量である 70mg/kg とした。

機構は、本薬の薬理作用及び本剤が緊急時の救命に使用されることを考慮すると、成人に対する用量を体重換算し小児用量とすることもやむをえないが、小児への投与の安全性は確立しているとは言えないため、製造販売後は本剤使用症例全例の使用調査を行う際に併せて小児投与例についても調査する必要があると考える。

8) 製造販売後の販売体制及び製造販売後調査等について

本剤は多くの施設で常備されるような薬剤ではないと考えられるが、実際の供給体制について、申請者の説明を求めた。また、本剤は国内では十分な使用経験がないことから、製造販売後は可能な限り本剤を投与した全例を調査することが必要と機構は考えるが、計画している製造販売後調査について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の市販にあたっては、日本救急医学会の協力を得て、本剤の使用に対する理解と使用成績調査の協力を依頼する予定である。基本的には、本剤は二次及び三次救急医療機関に備蓄されると考えられ、販売にあたっては、製品の販売先の確認に努め、この納入先を申請者のホームページ又は中毒学会、中毒情報センターの協力を得て公開することも検討しており、救急車によるシアン中毒が疑われる患者が適切な施設に搬送されることが容易になるように販売体制を構築するとともに、製造販売後には本剤の使用情報の収集を行いたい。

機構は、本剤が工場等の事故、事件、災害において緊急時の救命目的で使用される薬剤であることから、本剤の納入先はシアン中毒が発生する可能性のある事業所の近郊の病院や緊急時の救命を担当する救急センター等の専門病院が主となると考えられる。製造販売後調査に関する申請者の回答は了解するものの、本剤が必要時に供給されるシステムについても具体的に確認するとともに、調査項目や目標症例数等については、専門協議において議論することが必要と考える。

3. 資料適合性調査結果及び機構の判断

本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

4. 総合評価

提出された資料から、機構は、本剤のシアン及びシアン化合物による中毒に対する解毒効果は医学薬学上公知であると判断することは可能と考える。

専門協議においては以下の点について協議することを予定している。

- ・ 本剤の用法・用量について
- ・ 火災被災者（一酸化炭素中毒）への投与について
- ・ ニトロプルシドナトリウムによるシアン中毒について
- ・ 効能・効果を「シアン及びシアン化合物による中毒」とすることについて
- ・ 小児への投与について
- ・ 製造販売後調査について

審査報告 (2)

平成 19 年 8 月 21 日

1. 申請品目

[販売名]	注射用シアノキット 5g (注射用シアノキットから変更予定)
[一般名]	ヒドロキシコバラミン
[申請者名]	メルク株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 6 月 30 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 用法・用量について

専門協議の結果、現時点では本邦において標準的に用いる初回投与量を 5g とすること、投与速度を 5g/15 分と設定することは可能とする機構の判断は、専門協議において支持された。

また、追加投与については、使用経験として最大 20g までの投与は行われているものの (Am J Emerg Med 25: 551-558, 2007)、10g を超えて投与された症例はいずれも死亡していることを考慮すると、追加投与を無制限に認める必要性も特に示されていないこと、さらに専門委員からは、海外第 I 相臨床試験 (参ト-1 (Clin Toxicol 44: 17-28, 2006)) で本薬 10g 投与により重篤な有害事象の発現は認められていないことから 10g 投与は可能と考えるとの意見も出され、1 回の追加投与 (総量 10g) までを許容することで差し支えないとする機構の判断は、専門協議において支持された。

2) 火災被災者 (一酸化炭素中毒患者) に本剤を使用することの是非について

シアン中毒の判定には時間がかかること、臨床症状からシアン中毒と一酸化炭素中毒の鑑別は困難であるが、一方でシアン中毒の治療は緊急を要すること、本薬は一酸化炭素中毒に対する高圧酸素治療を妨害しないとされていること、提出された臨床研究等では本薬の投与によりアレルギー反応及び頭痛等の有害事象が認められるものの、特に問題となる重篤な有害事象は報告されていないことから、火災によりシアン中毒が疑われる一酸化炭素中毒患者に対しても本剤を使用することは差し支えないとする機構の判断は、専門協議において支持された。

3) 効能・効果について

機構は、火災の際の発症であってもシアンガスの吸引によるシアン中毒であれば、「シアン及びシアン化合物による中毒」に含まれること、用法・用量もシアンの摂取経路に依らず同様であることから、適用を被災の状況により列挙する必要はなく、本剤の効能・

効果としては類薬と同様に「シアン及びシアン化合物による中毒」とすることが適当と判断したが、専門委員から、機構の判断を支持する意見、支持するが火災による煙の吸入にも使用できる旨が添付文書で明確になるようにするべきという意見、火災による煙の吸入も効能・効果に含めるべきとの意見が出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、火災煙の吸入によるシアン中毒について＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項で注意喚起した上で、本剤の効能・効果を「シアン及びシアン化合物による中毒」とすることが適当であると考え、申請者に効能・効果を「シアン及びシアン化合物による中毒」に変更し、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項を整備するよう求めたところ、変更及び整備する旨の回答が得られたことから、回答を了承した。

4) ニトロプルシドナトリウム注射液の過量投与による中毒時の本剤の使用について

ニトロプルシドナトリウム投与時の中毒発症後の治療に関する資料は提出されていないものの、ニトロプルシドナトリウムによるシアン中毒に対して、また、ニトロプルシドナトリウムによるシアン中毒に対する本薬の予防投与について、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・ ニトロプルシドナトリウムの過量投与による中毒はシアンによるものと一般的に考えられている。
- ・ ニトロプルシドナトリウムによるシアン中毒に対して亜硝酸アミルを投与すると、亜硝酸アミルによる血圧降下作用がニトロプルシドナトリウムの血圧降下作用に加わり非常に危険である。また、亜硝酸アミルはメトヘモグロビン血症を助長することも知られている。
- ・ ニトロプルシドナトリウム投与時のシアン中毒予防効果について、十分な根拠は提出されておらず、本邦においてニトロプルシドナトリウム投与によりシアン中毒を発症したという報告は認められないため、予防投与は不要である。
- ・ ニトロプルシドナトリウムによるシアン中毒の予防目的で本薬をニトロプルシドナトリウムと併用した場合、ニトロプルシドナトリウムの効果が相殺される可能性があり、予防投与が望ましいかは不明である。

機構は、提出された資料及び専門委員の意見を踏まえ、ニトロプルシドナトリウムによるシアン中毒は「シアン及びシアン化合物による中毒」の範疇に含まれると判断しているが、本薬のニトロプルシドナトリウムによるシアン中毒の予防投与については、現時点ではその臨床的有用性は確立していないと判断する。以上の判断に基づき、機構は、申請者に対して、添付文書の＜その他の注意＞の項に「予防投与には使用しない」旨を記載し、注意喚起するよう求めたところ、添付文書を整備する旨の回答が得られたことから、回答を了承した。

5) 小児への投与について

本薬を小児へ投与した報告は少ないものの、本薬の薬理作用及び本剤が緊急時の救命

に使用されることを考慮すると、成人に対する用量を体重換算し小児用量（70mg/kg）とすることも止むを得ないと考える機構の意見に対して、専門委員から機構の判断を支持する意見が出されたが、一方で以下のような意見も出された。

- ・ 申請された小児用量（70mg/kg）で投与された症例数が少ないこと、用法・用量に記載することで有効性及び安全性が確立していると誤解されるおそれがあることから、小児の用量は確立していないことを明記するべきである。

機構は、提出された資料において小児に本薬 70mg/kg を投与した使用経験は限られており、有効性及び安全性が確立しているとは言い難いものの、重篤なシアン中毒は致死的であり解毒は必須であること、シアン中毒という極めて特殊かつ緊急状態で使用される本剤について小児等を対象とした試験を実施し至適用量の確認を行うことは不可能と考えられること、本剤の安全性について重大な問題はこれまで指摘されていないことから、本剤の既承認国であるフランスで設定されている小児用量（70mg/kg）と同用量を本邦においても設定することは可能と判断した。また、小児への投与に関する情報は極めて限られており、有効性及び安全性は確立しているとは言い難いため、製造販売後は本剤使用症例全例の使用成績調査を行う際に併せて小児投与例についても調査する必要があるとの機構の判断は、専門協議において支持された。

6) 本剤の販売形態について

本剤は、1 製品中に本薬の凍結乾燥品、希釈用生理食塩液、溶解液注入針、輸液セット、輸液セット（小児用）及びニプロ PSV セットを含む構成となっている。専門委員より、本薬のみを販売することで問題ないとの意見もあったが、本薬を使用する機会は緊急を要する事態に際してであり、本薬のみを販売することで投与方法の統一化が図れないおそれもあるため、1 製品中に投与に必要なすべての製品を含む販売形態とすることで差し支えない、との意見が出された。

なお、本剤の用法が申請時の用法・用量から変更（「5g（200mL）を 30 分間以上かけて投与」から「5g（200mL）を 15 分間以上かけて投与」に変更）されたことに伴い、申請者は添付された輸液セットの滴下速度に関する検討を実施した。通常の輸液セット（15 滴で約 1mL）で 22 ゲージの注射針を付け滴下させた場合、100mL は約 8 分、23 ゲージの注射針を付けた場合、100mL は約 15 分間要することが確認された。このため申請者は、輸液セット（小児用）は 60 滴で約 1mL の設定であるため急速投与には適さないと判断し、構成品から輸液セット（小児用）を削除することとしたいと申し出た。

機構は、本剤の投与には緊急を要することから、1 製品中に投与に必要なすべての製品を含む販売形態とすることが適当であると判断した。また、本剤は通常よりも急速な静脈内投与が必要とされているが、一般用の輸液セットに 23 ゲージ注射針を組み合わせることで本薬 2.5g 以下（体重約 35kg 以下の患者に対する本薬必要投与量）の滴下が 15 分間で可能となると考えられる。したがって、構成品から輸液セット（小児用）を削除することについて、一般用の輸液セットの 23 ゲージ注射針を組み合わせることで小

児に対しても投与可能になると考えられるため、特段問題ないと判断した。

7) 製造販売後調査等について

申請者は、急性シアン中毒症例に対する本剤の有効性を検討する目的で、発売後3年間、本剤購入施設に対して使用症例があった場合に全例に対して、生死等の転帰の確認、症状の改善の有無、副作用の種類及び重篤性、初期合併症についての調査を行うこととしている。

専門委員からは、本剤投与時の腎機能及び肝機能のデータを可能な限り把握すること、また、小児への使用の場合は、用量、身長及び体重の情報を収集することが必要であるとの意見が出された。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、製造販売後に上記の調査を行うよう申請者に求めたところ、申請者は、上記項目を調査項目とし調査を実施する旨を回答したことから、申請者の回答を了承した。

3. 総合評価

以上の審査の結果、「シアン及びシアン化合物中毒における本剤の有効性及び安全性は医学薬学上の公知である」との申請者の主張は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」（平成11年2月1日付研第4号 医薬審第104号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）の記の第2の(1)及び(2)項に該当すると判断し、新たなる臨床試験を課することなく、本品目を以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

シアン及びシアン化合物による中毒

【用法・用量】

・ 初回投与

通常、成人にはヒドロキシコバラミンとして5g（2バイアル）を、日本薬局方生理食塩液200mL（2本）に溶解して、15分間以上かけて点滴静注する。

また、小児にはヒドロキシコバラミンとして70mg/kg（ただし、5gを超えない）を、15分間以上かけて点滴静注する。なお、1バイアル（ヒドロキシコバラミンとして2.5g）を日本薬局方生理食塩液100mLに溶解して必要量を投与する。

・ 追加投与

症状により1回追加投与できる。追加投与する際には、15分間～2時間かけて点滴静注する。総投与量は、成人には10g、小児には140mg/kg（ただし、10gを超えない）を上限とする。